

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

773

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Michel ROUX

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 18 Juillet 1913, à Paris

**Le Traitement
de la Méningite Cérébro-Spinale
à Méningocoques**

PAR LA

Chimiothérapie et la Sérothérapie associées

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Michel ROUX

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 18 Juillet 1913, à Paris

**Le Traitement
de la Méningite Cérébro-Spinale
à Méningocoques**

PAR LA

Chimiothérapie et la Sérothérapie associées

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLE RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale	FIESSINGER.
»	ABRAMI.
»	LOEPER.
»	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOUTLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIÉ.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.	GIROUD	Histologie.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) .	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
BESANÇON (Justin) .	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUÉJOL	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathol. expérimentale
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LÉVY.....	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE	Urologie.	MENÉGAUX	Pathologie chirurgic.
DELARUE	Anat. pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgic.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT-DUTAILLIS ..	Pathologie chirurgic.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophthalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgic.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgic.
FUNCK	Pathologie chirurgic.	SICARD	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS	Anat. pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgic.
DE GENNES	Pathologie médicale.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
BLUQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique Médicale.	BASSET	Clinique Chirurgicale.
BRULÉ		BROCC	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER		DE GAUDART D'ALLAINES	
DONZELOT		LEVEUF	
HUGUENIN		MOULONGUET	Clinique Obstétricale.
LAROCHE (Guy)		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		ECALLE	
PIÉDELIVRE		METZGER	
SEZARY		PORTES	
DUVOIR		VIGNES	
GASTINEL			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

En témoignage de ma profonde affection.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. le Professeur CARNOT
M. le Docteur BAUMGARTNER
M. le Docteur PAGNIEZ
M. le Professeur OMBREDANNE

Externat :

M. le Professeur LENORMANT
M. le Professeur HARVIER
M. le Professeur Agrégé MOREAU
M. le Docteur BOIDIN
M. le Docteur LEMELAND, *In Memoriam*
M. le Professeur Agrégé CATHALA

A M. le Professeur Agrégé WILMOTH

A M. le Docteur MIALARET

A MES CAMARADES D'ÉTUDES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A MÉNINGOCOQUES AVANT LA SÉROTHERAPIE

La Méningite cérébro-spinale a été, jusqu'au début du XIX^e siècle, une des maladies très meurtrières ; en effet, jusqu'aux environs de 1887, le germe auquel est due cette affection n'ayant pas encore été découvert, son traitement ne pouvait être que symptomatique. Ce dernier consistait à donner des bains aux malades, et à faire des ponctions lombaires répétées.

Le taux de la mortalité était très grand. Dopter considérait que l'affection emportait 70 à 80 % des malades adultes et Netter estimait que chez le nourrisson, la mortalité atteignait 95 %.

Ces statistiques se sont complètement transformées lorsque, en 1887, Weichselbaum a tenu sur les fonts baptismaux de son laboratoire de Vienne le « *diplococcus intra cellularis meningitidis* » et démontra la spécificité de l'infection que ce germe

provoque. Cette dernière ne fut pas admise immédiatement et ce n'est que quinze ans après environ que cette spécificité s'imposa à la suite des travaux d'Albrecht et Ghon et de Weichselbaum lui-même, dont le silence prolongé contribua à entretenir le doute. Ce dernier ne fut complètement dissipé que le jour où, à l'occasion de la vaste épidémie allemande de 1904-1905, von Lingelsheim, Kolle et Wassermann montrèrent que le méningocoque devait être nettement différencié d'autres germes morphologiquement semblables.

Ce n'est qu'en 1906 et surtout à partir de 1908 que le pronostic de cette maladie s'est considérablement amélioré grâce à l'application de la sérothérapie antiméningococcique ; en France, c'est vers 1910 que Dopter prépare à l'Institut Pasteur un sérum contre la méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Ce sérum était obtenu en injectant à des chevaux, à doses progressivement croissantes, des Méningocoques tués, puis vivants, par voie sous-cutanée d'abord, intraveineuse ensuite.

Ce sérum était anti-endotoxique et surtout antimicrobien.

Cette immunisation était faite avec le germe jusqu'alors connu.

Les résultats furent surprenants : la mortalité qui, avant l'apparition de la sérothérapie, était de 70 à 80 %, tomba à 15 % et même 10 %. On as-

sista à ce spectacle vraiment réconfortant de voir le malade dont la température était à 40°, qui avait du délire et était même parfois dans le coma, entrer en convalescence après la 2° ou la 3° injection de sérum.

Cette période héroïque de la sérothérapie dura jusqu'à la guerre de 1914-1918.

En effet, jusqu'à cette époque, les cas de méningites signalés et traités par la sérothérapie étaient dus au même germe, c'est-à-dire le méningocoque décrit par Weichselbaum.

Peu avant la guerre cependant, de très rares observations furent présentées dans lesquelles le sérum n'était d'aucune efficacité.

Ce sont les travaux de Dopter qui ont mis en évidence que, dans ces cas-là, il s'agissait d'un méningocoque différent de celui dont nous venons de parler ; en effet, ces germes n'étaient pas agglutinés par le sérum anti- : c'étaient des méningocoques voisins de celui de Weichselbaum et que Dopter a appelés des « para-méningocoques α et β ».

Telle était la situation au point de vue traitement de la méningite cérébro-spinale au début de la guerre.

Le para-méningocoque qui fut appelé, pendant les hostilités par M. Nicolle, méningocoque *B*, tandis que le méningocoque type prenait la dénomination de méningocoque *A*, augmenta de fréquence au fur

et à mesure au point de supplanter le méningocoque A ; de plus, le méningocoque B se montrait d'une virulence bien plus grande que celle du méningocoque A d'où les quelques insuccès mis à l'actif de la sérothérapie vers la fin de la guerre.

SÉROTHÉRAPIE APRÈS GUERRE

Après la fin des hostilités et dans les années qui suivirent le paraméningocoque α de Dopter, c'est-à-dire le méningocoque B, fut le plus fréquemment observé : En effet, sur 10 germes identifiés à l'Institut Pasteur au laboratoire du méningocoque, neuf furent étiquetés méningocoques B et un seulement méningocoque A. C'est la raison pour laquelle les beaux résultats thérapeutiques dus à la sérothérapie avant guerre ne s'étaient pas maintenus.

Dans ces dernières années, les taux de mortalité publiés de différents côtés furent assez discordants.

Dans l'armée, dans la marine et à l'hôpital de l'Institut Pasteur, le taux de mortalité a varié entre 20 et 30 % environ, alors que dans d'autres services hospitaliers ce taux montait jusqu'à 60 % et au delà.

Nous avons déjà dit que ces succès étaient attribués à la virulence du méningocoque B généralement en cause et peut-être pourrait-on faire ren-

trer dans cette catégorie les cas de méningite dans lesquels on pouvait rencontrer une association microbienne.

Il reste aussi à noter que la guérison du malade dépendait de la précocité de l'institution du traitement et de la dose employée.

En résumé, la sérothérapie, malgré quelques vicissitudes, avait à son actif des résultats satisfaisants.

Telle était la situation au point de vue traitement de la méningite cérébro-spinale jusqu'à la fin de 1937 environ.

III

TRAITEMENT PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE

En 1935, Domagk publie ses premiers travaux expérimentaux sur l'activité de la sulfamido-chrysoïdine vis-à-vis du streptocoque.

Peu de temps après, Tréfouël, Nitti et Bovet font de même sur l'activité du para-amino-phényl, sulfamide (1162 F) vis-à-vis du même germe ; d'autre part, Collebrook et Kenny mentionnent en 1936 l'action du sulfamide sur le méningocoque.

De très nombreux travaux furent entrepris tant à l'étranger qu'en France au sujet de l'action du sulfamide sur l'animal infecté par le méningocoque ; la souris est l'animal de choix. On provoque chez elle une péritonite méningococcique et l'on observe les résultats thérapeutiques après leur avoir fait ingérer une solution déterminée de sulfamide (environ 20 mgr. par jour).

L'application de cette thérapeutique ne tarda pas à être appliquée chez l'homme ; les premières observations furent publiées en Amérique par Schwentker-Gelman et P.-H. Long. Elles comportent 11 cas de méningite et 1 cas de septicémie

chez des malades de 1 à 34 ans traités uniquement par la sulfamide.

Le produit est administré par voie sous-cutanée et intra-rachidienne sous forme d'une solution à 0,8 % dans de l'eau physiologique.

Depuis, Schwentker a soigné 52 méningites à méningocoques avec une mortalité de 15 %, alors qu'il y a une mortalité de 30 % avec celles traitées par le sérum.

De nombreux cas de guérisons à l'étranger furent depuis rapportés.

En France, la première observation de guérison en date du 22 octobre 1937 est rapportée par MM. Weil-Hallé, Meyer, Tiffeneau chez un enfant de 13 mois atteint de méningite à méningocoque B et qui reçut une seule injection de 20 cm³ de sérum polyvalent.

Le traitement se continua uniquement par la chimiothérapie.

De très nombreuses observations furent, depuis ce premier cas, publiées tant à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris que dans d'autres sociétés savantes.

Au cours de ces discussions, la question fut débattue de savoir si désormais les méningites cérébro-spinales à méningocoques devaient être traitées uniquement par la chimiothérapie et si l'on devait abandonner le sérum ou bien si les deux thérapeutiques ne pouvaient pas, au contraire, s'associer.

Au cours de la séance des assises nationales de

Médecine française, tenues à l'Hôtel-Dieu en mars 1939, il a été conclu après des observations de nombreuses personnalités médicales, que : « la méningite cérébro-spinale à méningocoques a connu des variations cliniques de germes, l'instabilité des races, et parallèlement des résultats moins constants de la sérothérapie antimicrobienne. Aussi l'usage du sérum reste toujours répandu mais avec utilisation aujourd'hui de la chimiothérapie qui, encore récente, a déjà donné des résultats ».

Cependant, quelques résultats douteux ont été publiés, de même que quelques cas d'intolérance au médicament.

Dans l'observation que nous avons l'honneur de transcrire et qui a été prise dans un article publié par M. Diot dans le « Maroc Médical », numéro de janvier 1939, on verra que, au cours d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques et traitée d'abord par la chimiothérapie, aucune amélioration n'apparut et ce n'est que lorsqu'on injecta du sérum spécifique (anti-méningo A) qu'une amélioration se produisit et la guérison survint.

OBSERVATION

Le 9 novembre 1938, entrant dans le service des Contagieux de l'hôpital civil de Marrakech, Mlle L..., infirmière du service des Contagieux de l'hôpital indigène. Celle-ci, bien portante la veille, puis-

qu'elle avait passé la visite avec le docteur R..., était prise subitement dans la soirée de malaises et d'une céphalée intolérable ; les vomissements apparurent dans la nuit. Le matin, elle était dans le coma. A midi, elle était transportée dans notre service. Ponction lombaire faite difficilement en pleine crise convulsive. Issue d'un liquide hypertendu, purée de pois. Réinjection immédiate de 30 cc. de sérum polyvalent anti-méningococcique, 40 sous-cutané, 30 intra-musculaire mais également 10 cc. de soluseptazine intra-veineuse et 5 grammes de 1162 F. buccal par prises espacées dans les 24 heures.

L'examen cyto-bactériologique du liquide donne :

- polynucléose 100 %,
- cellules épithéliales abondantes,
- très nombreux méningocoques extra et intra-cellulaires.

La culture sur plaque de gélose à l'œuf donnait en 24 heures une pousse abondante de méningocoques, qui, par l'épreuve de l'agglutination, sont identifiés 28 heures après la ponction comme étant le méningocoque A.

Par malheur, il ne nous a pas été possible de nous procurer du sérum A. La sérothérapie polyvalente fut continuée le lendemain en même temps que la thérapeutique sulfamidée.

Le troisième jour (c'est-à-dire 50 heures exactement après le début du traitement) la malade était lucide, reconnaissant, parlant.

La troisième ponction lombaire faite 48 heures après l'arrivée à l'hôpital donnait un liquide opalescent. La quatrième, un liquide presque clair (où l'on notait seulement quelques rares monocytes, sans germe).

L'histoire semblait donc s'arrêter là. Quatre jours après ce début foudroyant, la malade paraissait hors de danger.

Notre enthousiasme pour cette thérapeutique combinée devait être, hélas, de courte durée. La ponction lombaire du lendemain (cinquième jour) donnait issue à un liquide plus trouble où réapparaissaient les polynucléaires dans la proportion de 60 % sans germes. Le sucre était nettement inférieur à la normale. Toutefois, malgré l'absence de sucre par crainte d'une réaction séreuse des méninges coexistant avec l'apparition d'urticaire à la peau, nous ne fîmes pas de sérum, mais nous injectâmes du septoplax intra-rachidien, à sa place. Depuis, la température s'éleva à nouveau, les ponctions successives nous donnèrent la preuve que l'affection reprenait le dessus. Les méningocoques, rares il est vrai, réapparurent ; le traitement fut continué (sérothérapie et sulfamidés simultanément). Au 19^e jour de la maladie, nous fîmes un abcès de fixation. Le 21^e jour, la ponction ne ramenant qu'une quantité extrêmement réduite de liquide sous très faible pression et pensant à un cloisonnement possible, nous avons fait une ponction sous-occipitale et réinjecté à ce niveau 15 cc. de sérum polyvalent.

Le lendemain, la ponction faite au niveau des dernières dorsales donnait une grande quantité de liquide où se retrouvait alors le sérum injecté dans le lac cérébelleux. La température qui plafonnait entre 39 et 40° amorça une descente qui ne s'accrut pas le lendemain.

Réinjection de septoplax I.R.

C'est alors que par avion nous parvint le sérum méningococcique A. Nous injectâmes le 23^e jour de la maladie 20 cc. de ce sérum intra-rachidien. Toutes autres thérapeutiques furent supprimées, en particulier les sulfamidés.

La ponction faite le lendemain donnait :

- apparition des mononucléaires (20 %),
- très rares méningocoques.

La température baissa graduellement chaque jour et, le 31^e jour, elle était normale avec un liquide clair.

Nous avons injecté en tout 70 cm³ de sérum A (intra-rachidien seulement).

(Observation de M. Diot, Médecin des Hôpitaux du Maroc, publiée dans « Le Maroc Médical ». Numéro de janvier 1939).

De même, nous pouvons citer une observation rapportée à la réunion d'une société savante par MM. Ribadeau-Dumas, J. Chabrun et Mme Dufour, d'un cas de purpura fulminans méningococcique traité par la sulfamide et le sérum. Ce cas concer-

nait un nourrisson qui fit une méningococcémie sévère avec purpura intense, méningite purulente, hémorragie intra-ventriculaire et broncho-pneumonie. Ce cas, en apparence désespéré, guérit grâce à un traitement mixte, sérum et sulfamide.

A ce propos, les auteurs discutent la part respective que doivent occuper le sérum et la sulfamide dans le traitement des méningococcies ; ils donnent la première place à la sulfamide et précisent les circonstances où l'adjonction du sérum peut être utile.

M. Julien Marie, dans la discussion de ce cas, s'associe aux conclusions des auteurs et cite un cas où le méningocoque persistait dans le liquide céphalo-rachidien malgré le traitement sulfamidé, la sérothérapie antiméningococcique a permis de le faire disparaître en quelques jours.

De plus, à la Société de Médecine de Lyon, en date du 20 décembre 1938, M. Bernheim communique un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques chez un nourrisson de 4 mois. Ce nourrisson guérit très rapidement après avoir absorbé en 10 jours 6 gr. de 693 (Dagénan) sans incidents et 70 cm³ de sérum intra-rachidien.

IV

ACTION CURATIVE DU SÉRUM, DE LA SULFAMIDE, PUIS DE LEUR ASSOCIATION SUR L'ANIMAL

En 1939, au Laboratoire du Méningocoque à l'Institut Pasteur, les Docteurs Dujarric de la Rivière, Et. Roux et Jean Chevé ont étudié sur des souris infectées avec du méningocoque l'action curative :

- 1° du sérum seul,
- 2° de la sulfamide seule (1162 F),
- 3° de l'association du sérum et de la sulfamide.

Ces auteurs ont communiqué le résultat de leurs expériences à l'Académie de Médecine à la séance du 18 juillet 1939.

Il nous a paru intéressant de reproduire la communication de ces auteurs :

« A la suite des récents travaux publiés sur la chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale, il nous a paru intéressant d'étudier expérimentalement, sur la souris, l'action du sérum antiméningo et de la sulfamide (1162 F) séparés ou associés. Après

avoir vérifié le pouvoir protecteur du sérum et de la sulfamide lorsqu'on traite les animaux préventivement, nous avons plus particulièrement recherché quelle est leur valeur curative.

« Nous avons, ainsi que divers auteurs, essayé, à maintes reprises, de contrôler l'activité des sérums in vivo, mais nous nous heurtions à une difficulté technique : pour réaliser l'infection des animaux, il fallait utiliser de très grosses doses de microbes (de l'ordre du centigramme chez la souris). L'introduction de grosses quantités de protéines étrangères à l'organisme faussaient les expériences et les résultats furent décevants. En 1933, Miller montra qu'on obtenait régulièrement la mort des souris infectées avec des quantités de germes moindres à la condition de les émulsionner dans une suspension de mucine gastrique. Plusieurs auteurs, parmi lesquels, G. Branham, et S. Rosentahl, Th. Mac Pherson, Proom, Buttle, Gray et Stephenson. G. Rake, S. Cohen ont utilisé cette méthode pour titrer le sérum antiméningococcique et, plus récemment, pour éprouver l'activité de certains produits chimiques.

« Nous avons tout d'abord étudié une série de souches de méningocoques A et B, afin de sélectionner les germes les plus virulents :

« *Technique* : Les souches ont été semées sur milieu de G. Rake : c'est une gélose préparée à partir d'un bouillon de cœur de bœuf, et à laquelle on ajoute 0,3 % de glucose et 4 % de sang de mou-

ton défibriné. Le milieu est ajusté à pH 7,2-7,3 ; il se conserve pendant deux semaines environ.

« Les cultures sont repiquées tous les deux jours ; celles qu'on inocule doivent être âgées de quatre à cinq heures. On les émulsionne dans la solution de Tyrode tiédie à 30°. Sa composition rend cette solution préférable à l'eau physiologique, qui n'est pas tamponnée. On emploie de la mucine gastrique de porc spéciale (mucine 1801 W. de Wilson Beef). On en fait une suspension à 5 % dans de l'eau et on la stérilise à 110° à l'autoclave, pendant un quart d'heure. On la neutralise ensuite avec une solution de soude à 30 % jusqu'au pH 7,2-7,3, qu'on vérifie par le virage du rouge de phénol. Le titrage des émulsions microbiennes est effectué par mesure de leur densité optique au moyen de l'électrophotomètre de Meunier, en lumière monochromatique. Nous avons, au préalable, étalonné l'appareil avec une série d'émulsions titrées de méningocoques dont nous avons compté les germes au moyen d'une cellule spéciale, éclairée par un fond noir. La sensibilité de l'électrophotomètre utilisé nous a permis de faire des mesures avec une approximation de 0,1 % environ. Les émulsions doivent être assez denses pour qu'on puisse les mélanger dans la proportion de 1/10 de centimètre cube à 1 cc. de suspension de mucine, afin de ne pas trop diluer celle-ci. Après avoir soigneusement brassé le mélange, on l'inocule à la dose de 1/2 cc. par voie intra-péritonéale, à des souris de 18 à 20 grammes.

« *Action sur les animaux.* — Lorsque la quantité de germes est suffisante, les animaux meurent en quatorze à dix-huit heures, suivant la virulence de la souche et la dose inoculée. A l'autopsie, on constate une péritonite purulente avec de nombreux méningocoques, libres ou inclus dans des polynucléaires. Pour étudier le pouvoir pathogène des souches, on fait deux à trois passages sur la souris, en isolant chaque fois le germe à partir du sang du cœur. La virulence des souches, qui augmente généralement au cours des premiers passages, devient alors assez fixe. Le titrage du pouvoir pathogène se fait en inoculant des doses variables de germes à des lots d'animaux (3 à 5 pour chaque dilution). Voici le protocole d'une de ces expériences :

« Méningocoque B. 22 — Inoculation intra-péritonéale.

	Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
500.000 germes	+ 12 h.	+ 12 h.	+ 14 h.	+ 15 h.	+ 15 h.
250.000 germes	+ 19 h.	+ 19 h.	+ 22 h.	+ 24 h.	+ 24 h.
100.000 germes	V.	V.	V.	V.	V.
	(+ mort)		(V. survie)		

« Nos souches les plus pathogènes tuent les animaux à des doses comprises entre 250.000 et 500.000 germes. Nous avons, pour nos expériences, pris comme dose minima mortelle une quantité capable de provoquer la mort de tous les animaux infectés.

« *Action préventive.* — Les animaux étaient traités quatre heures avant l'inoculation de méningocoques. Un premier lot recevait per os 20 milligrammes de sulfamide en suspension dans 1/2 cc. de gomme adragante. Un deuxième lot recevait par voie péritonéale, 1/2 cc. de sérum monovalent. Un troisième lot servait de témoin pour l'émulsion de méningocoques. Nous nous étions, au préalable, assurés que la mucine, la sulfamide et le sérum, aux doses employées, ne provoquaient aucun trouble chez les animaux.

« Voici le protocole d'une de ces expériences :

« Souche B 26. Inoculation intra-péritonéale de 5 doses minima mortelles.

« *Premier lot :* chaque animal reçoit 20 mgr. de sulfamide par voie buccale :

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$

« *Deuxième lot :* chaque animal reçoit 1/2 cc. de sérum par voie intra-péritonéale :

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$

« *Troisième lot* : Animaux témoins :

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
+ 14 h.	+ 14 h.	+ 14 h.	+ 16 h.	+ 16 h. $\frac{1}{2}$

« Nous n'avons pas noté de différences sensibles entre les deux thérapeutiques : sérum et sulfamide protègent également. Nous avons essayé aussi de donner la sulfamide en même temps qu'on réalisait l'infection. Les animaux résistent encore, mais à un nombre moindre de doses mortelles.

« *Action curative.* — Les animaux ont été traités quatre heures après l'inoculation. Les résultats sont différents suivant qu'on inocule des doses peu importantes ou élevées. Dans le premier cas, chacun des deux produits protège assez bien les animaux, le sérum étant un peu plus actif en raison, sans doute, de son injection in situ, qui lui permet d'agir immédiatement. Voici le protocole d'une de ces expériences :

« Souche B 26. — Inoculation de 5 doses minima mortelles.

« *Premier lot* : Chaque animal reçoit 20 mgr. de sulfamide per os.

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
V.	V.	V.	+ 21 h.	+ 25 h.

« *Deuxième lot* : Chaque animal reçoit 1/2 cc. de sérum par voie intra-péritonéale :

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$
				+ 23 h.

« *Troisième lot* : Chaque animal reçoit 20 mgr. de sulfamide, plus 1/2 cc. de sérum :

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$

« *Quatrième lot* : Animaux témoins recevant seulement des méningos :

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$	$\overline{\text{V.}}$
+ 13 h.	+ 15 h.	+ 15 h.	+ 15 h.	+ 19 h.

« Dans cette série d'expériences, l'association sérum + sulfamide donne 100 % de protection. Dans le cas où on injecte une plus grosse quantité de germes, chaque produit utilisé seul ne guérit plus, tandis que l'association thérapeutique dont nous venons de parler protège encore la plus grande partie des animaux, comme le montre l'expérience suivante :

« Souche B 26 : Inoculation de 20 doses M.M.

« *Premier lot* : Les animaux reçoivent 20 mgr. de sulfamide per os :

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
+ 18 h.	+ 20 h.	+ 20 h.	+ 21 h.	+ 23 h.

« *Deuxième lot* : Les animaux reçoivent 1/2 cc. de sérum par voie intra-péritonéale :

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
+ 19 h.	+ 21 h.	+ 21 h.	+ 23 h.	+ 13 h.

« *Troisième lot* : Les animaux reçoivent 20 mgr. de sulfamide plus 1/2 cc. de sérum :

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
V.	V.	V.	V.	V.

« *Quatrième lot* : Témoins =

Souris 1	Souris 2	Souris 3	Souris 4	Souris 5
<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
+ 13 h.	+ 15 h.	+ 15 h.	+ 16 h.	+ 17 h.

« Enfin, dans les cas où nous avons injecté de 70 à 90 doses minima mortelles, tous les animaux sont morts. Il est toutefois remarquable de noter que les animaux qui ont reçu l'association des deux médicaments ont résisté pendant plus longtemps, mourant dans un délai de deux à trois fois plus long, que les autres animaux.

« En résumé, grâce à certaines techniques (addition de mucine aux émulsions microbiennes) qui

nous ont permis de réaliser une infection très active par le méningocoque, nous avons pu étudier expérimentalement l'action préventive et curative de la sulfamide et du sérum antiméningococcique employés ensemble ou séparément.

« Nous avons fait porter plus spécialement nos recherches sur le pouvoir curatif, afin de nous rapprocher le plus possible des conditions cliniques.

« Lorsque les quantités de méningo injectées ont été faibles, nous n'avons pas noté de grande différence entre l'action de la sulfamide et celle du sérum. Pour des quantités plus élevées, seule l'action combinée des deux thérapeutiques protégeait l'animal ; à doses massives, ce dernier mode de traitement retardait encore sensiblement la mort.

« D'une façon générale, il résulte de nos expériences, que l'action combinée du sérum et de la sulfamide donne, du point de vue thérapeutique, des résultats très sensiblement supérieurs à ceux des traitements employés isolément. »

Des travaux de ces Auteurs, il résulte que l'action combinée du sérum et de la sulfamide donne pour la péritonite expérimentale de la souris des résultats très sensiblement supérieurs à ceux des traitements employés isolément.

EN RÉSUMÉ, il résulte de cette étude que si la thérapeutique vis-à-vis de la méningite cérébro-

spinale s'est enrichie d'un médicament précieux, il n'en reste pas moins vrai que l'emploi du sérum vis-à-vis de cette maladie doit être poursuivi pour faire bénéficier les malades de l'action curative des deux traitements.

V

CONCLUSIONS

1° Avant la sérothérapie, la mortalité par méningite cérébro-spinale à méningocoques était de 80 à 90 %.

2° La sérothérapie spécifique a abaissé ce taux à 15 et même 10 % jusqu'en 1914.

3° Pendant la guerre, par suite de l'apparition du méningocoque B, le taux de mortalité remonte entre 30 % et 60 %, à cause de l'extrême virulence de ce germe.

4° Après la guerre, le méningocoque type A ayant presque cédé la place au méningocoque B, la situation reste inchangée. Des résultats variables sont enregistrés.

5° En 1938, à la suite des travaux de Domagk, et en France de Tréfouël, Nitti et Bovet, la méningite cérébro-spinale est traitée par la chimiothérapie avec grand succès.

6° Devant quelques résultats incertains de la chimiothérapie, il semble que la sérothérapie ne doive pas être abandonnée. Au contraire, elle peut être associée avec profit, à la Chimiothérapie.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président,*
LEREBOULLET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Ch. Dopter.* — L'infection méningococcique.
2. *R. Dujarric de la Rivière, Et. Roux et Jean Chevé.* — Sérothérapie et chimiothérapie associées pour le traitement de l'infection méningococcique expérimentale. (Bulletin de l'Académie de Médecine. Séance du 18 juillet 1939, Tome 122, N  27, p. 159).
3. *Diot.* — Le « Maroc Médical », janvier 1939
4. *S. E. Branham.* — Meningitis meningococcic, serum, antitoxin and durgs (sulfanilamide) in treatment (M. Ann. District of Columbia 7 : 1-15 janvier 1938, also Pub. Health, rep. 53, 645-651- 29 April 1938).
5. *E. P. Campbell.* — Meningitis meningococcic, report of 27 cases treated with serum and sulfanilamide (M. Ann. District of Columbia 8 : 132-135, May 1939).
6. *Cruchet Léger.* — Traitement des méningites par les sulfamides (La Pédiatrie, p. 134, juin 1939).

7. J. Decourt, R. Martin, Hérault, Panthier. — Méningite à méningocoques compliquée de septicémie à méningocoque. Guérison de la méningite par une dose faible de sulfamide. Nécessité de prescrire de fortes doses de sulfamides pour guérir la septicémie. (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Séance du 3 mars 1939, 13 mars 1939).
8. V. De Lavergne, J. R. Helluy. — Séro-sulfamidothérapie anti-méningococcique (à propos de 9 cas récents de méningites à méningocoques). (Le Progrès Médical, 13 mai 1939, N° 19, p. 667).

